



## AUSLEGESCHRIFT 1 032 731

U 4102 IVb/12 o

ANMELDETAG: 4. SEPTEMBER 1956

BEKANNTMACHUNG  
DER ANMELDUNG  
UND AUSGABE DER  
AUSLEGESCHRIFT: 26. JUNI 1958

## 1

Die Erfindung bezieht sich auf ein neues Verfahren zur Herstellung von Aminoalkohol-N-sulfonsäuren durch selektive Sulfatierung der Aminogruppe von Aminoalkoholen.

Unter gewissen Umständen ist es vorteilhaft, die Aminogruppe eines Aminoalkohols selektiv ohne Sulfatierung der Hydroxylgruppe zu sulfatieren. Keines der bisher verfügbaren Verfahren war jedoch für diesen Zweck zufriedenstellend, weil die Sulfatierung der Hydroxylgruppe nicht vollständig vermieden werden kann.

Nach der Erfindung gelingt es, Aminoalkohole, ohne den Sauerstoff anzugreifen, wirksam am Stickstoff zu sulfatieren, indem man sie mit einem Pyridin-Schwefeltrioxyd-Komplex bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C in Gegenwart von Wasser und einer so großen Alkalimenge umsetzt, daß der pH-Wert zwischen etwa 7 und etwa 11,5 gehalten wird.

Der Ausdruck Aminoalkohole soll die Verbindungen, die getrennte sulfatierbare funktionelle Amino- und nicht phenolische Alkoholgruppen besitzen, umfassen. Er erstreckt sich auf aliphatische Aminoalkohole, z. B. Monoäthanolamin, 2-Amino-3-oxypropionsäure, 3-Aminopropanol, 3-Amino-2-butanol, 2-Amino-1,3-butandiol, 2-Amino-2-methyl-1-propanol, 2-Amino-2-äthyl-1,3-propanediol, 2-Amino-1-butanol, Tri-(oxymethyl)-aminomethan, und auf aromatische Aminoalkohole, z. B.  $\beta$ -Amino- $\alpha$ -phenyläthan,  $\alpha$ -Phenyl- $\beta$ -methylaminooäthan. Darüber hinaus können hochmolekulare Aminoalkohole, wie Aminogruppen enthaltende Polysaccharide, z. B. Mucopolysaccharide, für das Verfahren verwendet werden. Zu den Polysacchariden, die verwendet werden können, gehören teilweise entacetyliertes Chitin, das unter der Bezeichnung Chitosan allgemein bekannt ist, entacetyliertes Chondroitinsulfat, das nachfolgend als Neochondroitinsulfat bezeichnet wird, und entacetylierte Hyaluronsäure, die nachfolgend als Neohyaluronsäure bezeichnet wird. Diese Verbindungen werden durch teilweise oder vollständige Entacetylierung der Acetylaminogruppe der Ausgangsverbindung hergestellt.

Durch die selektive Sulfatierung der Aminogruppe zu einer Sulfaminsäuregruppe



wird ein Verfahren mit zahlreichen praktischen Anwendungsmöglichkeiten vorgeschlagen. Die sulfatierten sekundären und tertiären Aminoalkohole können z. B. für die Herstellung von Reinigungs- und Netzmitteln verwendet werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann mit Vorteil auch für die Herstellung von N-sulfatierten Polysacchariden verwendet werden, die für die Herstellung

## Verfahren zur selektiven Sulfatierung von Aminoalkoholen in der Aminogruppe

## Anmelder:

The Upjohn Company, C00019  
Kalamazoo, Mich. (V. St. A.)Vertreter: Dr. W. Beil, Rechtsanwalt,  
Frankfurt/M.-Höchst, Antoniterstr. 36Beanspruchte Priorität:  
V. St. v. Amerika vom 22. September 1955Donald Theodore Warner, Kalamazoo, Mich. (V. St. A.),  
ist als Erfinder genannt worden

## 2

synthetischer Antikoagulationsmittel besonders wichtig sind.

Ein wesentlicher Nachteil der bisherigen Verfahren zur Sulfatierung von Aminoalkoholen liegt in der Tatsache, daß die Sulfatierung in einem heterogenen System mit zwei Feststoffkomponenten durchgeführt wurde, denn sowohl Ausgangsmaterial als auch Endprodukt sind in dem Reaktionsgemisch unlöslich. Demzufolge mußten die physikalischen Eigenschaften des Ausgangsmaterials zur Erzielung angemessener Ausbeuten sorgfältig kontrolliert werden, und häufig wurden die Teilchen des Ausgangsmaterials mit dem Reaktionsprodukt überzogen, wodurch eine weitere Umsetzung verhindert wurde. Demzufolge wurden nur geringe Ausbeuten erhalten.

Im Gegensatz dazu ist bei dem erfindungsgemäßen Verfahren das Ausgangsmaterial im Reaktionsgemisch unlöslich, die gewünschte N-sulfatierte Verbindung jedoch ist löslich. Während die Reaktion auf der Oberfläche des unlöslichen Ausgangsmaterials abläuft, löst sich das Reaktionsprodukt leicht in dem wässrigen Medium, wobei für die weitere Umsetzung eine neue Oberfläche des unlöslichen Ausgangsmaterials freigelegt wird. Bei Fortgang eines derartigen Verfahrens kann man offensichtlich sehr hohe Ausbeuten an dem gewünschten N-sulfatierten Endprodukt erhalten.

Nach der Erfindung wird deshalb ein neues Verfahren zur selektiven und im wesentlichen quantitativen N-Sulfatierung von Aminogruppen enthaltenden Polysacchariden und darüber hinaus ein einfaches Verfahren zur Isolierung des N-sulfatierten Endproduktes aus dem nicht umgesetzten Ausgangsmaterial vorgeschlagen.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens wird der Aminoalkohol in Wasser suspendiert

oder gelöst und die erhaltene Suspension oder Lösung mit einem Pyridin-Schwefeltrioxyd-Komplex behandelt. In den Fällen, in denen ein Aminogruppen enthaltendes Polysaccharid als Ausgangsverbindung verwendet wird, ist das Reaktionsgemisch zunächst eine Suspension, während sich die monomeren Aminoalkohole im allgemeinen in Lösung befinden. Der erhaltenen wäßrigen Mischung wird eine ausreichende Menge Alkali, z. B. Alkali- oder Erdalkalihydroxyd oder -carbonat, beispielsweise Kaliumhydroxyd oder -carbonat, Natriumhydroxyd oder -carbonat, Bariumhydroxyd oder -carbonat zugesetzt, um den pH-Wert zwischen etwa 7 und etwa 11,5, vorzugsweise zwischen etwa 9 und 11, zu halten, was die Bildung eines Aminoalkohol-N-sulfonsäure-metallsalzes zur Folge hat. Die Umsetzung wird im allgemeinen bei einer Temperatur zwischen etwa 0 und etwa 50°C, vorzugsweise zwischen etwa 10 und etwa 25°C, durchgeführt. Bei aliphatischen Aminoalkoholen ist die Reaktion nach etwa einer halben bis etwa 6 Stunden abgeschlossen; bei Aminogruppen enthaltenden Polysacchariden ist die Reaktion nach etwa 10 bis 25 Stunden beendet.

Die nach dem Verfahren hergestellten Aminoalkohol-N-sulfonsäuresalze können aus dem Reaktionsgemisch nach bekannten Verfahren gewonnen werden. Beispielsweise können Polysaccharid-N-sulfonsäure-metallsalze aus dem Reaktionsgemisch dadurch abgeschieden werden, daß man das Reaktionsgemisch unter Vakuum zur Entfernung des überschüssigen Pyridins konzentriert, zur Entfernung des während der Reaktion gebildeten anorganischen Metallsulfats dialysiert, die Lösung in dem Dialysator unter Vakuum konzentriert, der Polysaccharid-N-sulfonsäure-Metallsalz-Lösung ein Salz, z. B. etwa 1 Gewichtsprozent Natriumchlorid, zusetzt und das Produkt mit etwa 2 Volumina Alkohol oder Aceton ausfällt.

Aliphatische Aminoalkohol-N-sulfonsäure-metallsalze können in einigen Fällen dadurch gewonnen werden, daß man das überschüssige Pyridin im Vakuum entfernt, Natriumchlorid und Äthanol zusetzt, die erhaltenen anorganischen Fällungen abfiltriert und das N-sulfatierte Produkt aus dem Filtrat durch den Zusatz von Aceton gewinnt.

Das Metallsalz kann auch dadurch isoliert werden, daß man das Reaktionsgemisch zur Entfernung des überschüssigen Pyridins konzentriert, Äthanol zusetzt, die erhaltene Ölschicht mit Aceton mischt, um die Ölschicht erstarren zu lassen, den Feststoff mit absolutem Äthanol erhitzt, die zurückbleibende feste Substanz mit Alkohol-Wasser extrahiert, den Extrakt mit Aceton versetzt bis zum Beginn einer Trübung, filtriert und das Metallsalz aus dem Filtrat durch Vermischen mit einer zusätzlichen Menge Aceton gewinnt.

Das auf diese Weise erhaltene Aminoalkohol-N-sulfonsäure-metallsalz kann leicht dadurch in die Aminoalkohol-N-sulfonsäure umgewandelt werden, daß man eine wäßrige Lösung des Aminoalkohol-N-sulfonsäure-metallsalzes mit einem starken sauren Kationenaustauscherharz, insbesondere einem sulfonierten quervernetzten Styrolmischpolymerisat, zusammenbringt und die Aminoalkohol-N-sulfonsäure aus dem Eluat durch Eindampfen zur Trockne gewinnt.

Die folgenden Beispiele erläutern das Verfahren.

#### Beispiel 1

##### A. Natriumchitosan-N-sulfonat

54 g Chitosan wurden in 1000 ccm Wasser suspendiert und durch Zugabe von 30 ccm konzentrierter Salzsäure gelöst. Das Chitosanhydrochlorid wurde dann durch allmäßliche Zugabe von 48 ccm 30%iger Natrium-

hydroxydlösung unter Rühren in das freie Chitosan umgewandelt. Die erhaltene Fällung war sehr flockig. Die Suspension des Chitosans wurde gründlich gerührt und ein Pyridin-Schwefeltrioxyd-Komplex (USA.-Patentschrift 2 697 093) der wäßrigen Suspension in kleinen Mengen zugegeben. In dem Maße, wie sich der Pyridin-Schwefeltrioxyd-Komplex umsetzte, wurde der pH-Wert des Reaktionsmediums durch kontinuierliche, langsame Zugabe einer etwa 30%igen Natriumhydroxydlösung im Bereich zwischen etwa 9 und 10 gehalten. Die Temperatur des Reaktionsgemisches wurde bei etwa 25°C gehalten. Insgesamt wurden innerhalb eines Zeitraumes von etwa 20 Stunden etwa 280 g des Pyridin-Schwefeltrioxyd-Komplexes und etwa 465 ccm 33%ige wäßrige Natriumhydroxydlösung zugesetzt. Im Verlauf dieser Zeit löste sich das Chitosan, und eine klare, hellbraune Lösung wurde erhalten. Diese Lösung wurde im Vakuum auf etwa 1,5 l konzentriert, um einen Teil des gelösten Pyridins zu entfernen. Die konzentrierte Lösung wurde in Cellulosehülsen gegen entionisiertes Wasser dialysiert, um das Natriumsulfat und andere Stoffe mit niedrigerem Molekulargewicht zu entfernen. Die hellbraune Lösung in dem Dialysebehälter wurde im Vakuum auf ein Volumen von 1260 ccm (pH-Wert = 9 bis 10) konzentriert, und 12,6 g Natriumchlorid wurden in der klaren Lösung gelöst. Durch Zugabe von 2,5 l absolutem Alkohols wurde ein hellbrauner Stoff ausgefällt. Das Gemisch wurde 12 Stunden unter Kühlung aufbewahrt, der Niederschlag abfiltriert, mit 2 Anteilen absolutem Äthanol und 3 Anteilen Aceton gewaschen und im Vakuum bei 50°C getrocknet. Es entstanden 81,1 g Natrium-chitosan-N-sulfonat.

#### B. Chitosan-N-sulfonsäure

Ein wäßriges Gemisch von Natriumchitosan-N-sulfonat wurde in eine Kolonne eines Kationenaustauscherharzes eingeführt und das erhaltene Eluat unter Bildung von Chitosan-N-sulfonsäure zur Trockne eingedampft.

#### Beispiel 2

##### A. Natrium-neo-hyaluronsäure-N-sulfonat

Auf die gleiche Weise wie im Beispiel 1, Teil A, wurde Natrium-neo-hyaluronsäure-N-sulfonat durch Verwendung von neo-hyaluronsäure als Ausgangsverbindung an Stelle von Chitosan hergestellt.

##### B. Neo-hyaluronsäure-N-sulfonsäure

Auf die gleiche Weise wie im Beispiel 1, Teil B, wurde Neo-hyaluronsäure-N-sulfonsäure durch Verwendung von Natrium-neo-hyaluronsäure-N-sulfonat an Stelle von Natriumchitosan-N-sulfonat hergestellt.

#### Beispiel 3

##### A. Natrium-neo-chondroitin-sulfat-N-sulfonat

Auf die gleiche Weise wie im Beispiel 1, Teil A, wurde Natrium-neo-chondroitin-sulfat-N-sulfonat durch Verwendung von Neo-chondroitin-sulfat als Ausgangsverbindung an Stelle von Chitosan hergestellt.

##### B. Neo-chondroitin-sulfat-N-sulfonsäure

Auf die gleiche Weise wie im Beispiel 1, Teil B, wurde Neo-chondroitin-sulfat-N-sulfonsäure durch Verwendung von Natrium-neo-chondroitinsulfat-N-sulfonat an Stelle von Natriumchitosan-N-sulfonat hergestellt.

#### Beispiel 4

##### A. Natrium-3-aminopropanol-N-sulfonat

7,5 g 3-Aminopropanol wurden in 13 ccm Wasser gelöst; der pH-Wert der Lösung betrug 11,8. Die Lösung wurde allmäßlich mit 12,6 g eines Pyridin-Schwefeltrioxyd-

oxyd-Komplexes und gleichzeitig innerhalb von  $2\frac{1}{2}$  Stunden mit soviel einer 10%igen Natriumhydroxydösung versetzt, daß diese ausreicht, um den pH-Wert der Lösung bei etwa 11,3 zu halten. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde die klare strohfarbene Lösung unter Vakuum auf ein Volumen von 80 ccm konzentriert. 0,8 g Natriumchlorid wurden in der Lösung gelöst und die anorganischen Salze (zum größten Teil Natriumsulfat) durch Zugabe von 250 ccm absoluten Äthanol gefällt. Nach dem Abkühlen wurde der feinverteilte weiße Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat lieferte bei Zugabe weiterer 50 ccm Alkohol keine Fällung mehr. Das Reaktionsprodukt, 4,46 g, wurde durch Zugabe von 1000 ccm Aceton ausgefällt.

Das Produkt wurde aus heißen 95%igem Äthanol durch Zugabe von Aceton ausgefällt und dann aus absolutem Äthanol umkristallisiert. Man erhält Natrium-3-aminopropanol-N-sulfonat.

### B. 3-Aminopropanol-N-sulfonsäure

Auf die gleiche Weise wie im Beispiel 1, Teil B, wurde 3-Aminopropanol-N-sulfonsäure aus Natrium-3-aminopropanol-N-sulfonat hergestellt.

### Beispiel 5

#### A. Natrium-diäthanolamin-N-sulfonat

10,5 g Diäthanolamin wurden in 125 ccm Wasser gelöst; der pH-Wert der Lösung betrug 10,8. Zu dieser Lösung wurde bei Raumtemperatur unter Rühren ein Pyridin-Schwefeltrioxyd-Komplex in kleinen Mengen zugegeben. Während der Zugabe wurde gleichzeitig eine verdünnte 10%ige Natriumhydroxydösung in solchen Mengen zugesetzt, daß der pH-Wert zwischen 9 und 10 gehalten wurde. Insgesamt wurden 17,7 g des Pyridin-Schwefeltrioxyd-Komplexes und 52 ccm 10%ige Natriumhydroxydösung innerhalb von  $1\frac{1}{2}$  Stunden zugesetzt.

Das Reaktionsgemisch wurde dann im Vakuum auf 100 ccm konzentriert, um das überschüssige Pyridin zu entfernen. 1 g Natriumchlorid wurde in der klaren Lösung gelöst, und 500 ccm absolutes Äthanol wurden zugesetzt. Nach zwölfständigem Aufbewahren in der Kälte wurden 3,3 g Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat wurde mit 400 ccm Aceton gemischt, wobei sich nadelförmige Kristalle ausschieden.

Nach dem Kühlen wurden 9,05 g Natrium-diäthanolamin-N-sulfonat abfiltriert. Die Verbindung schmolz auf einem Fischer-Block bei 218 bis 220°C.

#### B. Diäthanolamin-N-sulfonsäure

Auf die gleiche Weise wie im Beispiel 1, Teil B, wurde Diäthanolamin-N-sulfonsäure unter Verwendung von Natriumdiäthanolamin-N-sulfonat hergestellt.

### Beispiel 6

#### A. Natrium-D,L-serin-N-sulfonat

Eine Lösung von D,L-Serin (2-Amino-3-oxy-propionsäure) wurde hergestellt, indem man 10,2 g D,L-Serin in 100 ccm Wasser suspendierte und 36 ccm einer 10%igen Natriumhydroxydösung zusetzte; der pH-Wert der

Lösung betrug 10,5. Die klare Lösung wurde mit 18,1 g eines Pyridin-Schwefeltrioxyd-Komplexes umgesetzt, die nach und nach innerhalb von  $3\frac{1}{4}$  Stunden zugesetzt wurden. Während dieser Zugabe wurde der pH-Wert durch kontinuierliches Zusetzen einer 10%igen Natriumhydroxydösung im Bereich zwischen etwa 9,3 und 10,5 gehalten. Nach Ablauf dieser Reaktionszeit wurde die hellgelbe Lösung im Vakuum auf 225 ccm konzentriert, und es wurden 525 ccm absolutes Äthanol zugesetzt zur Bildung einer leicht milchigen oberen Flüssigkeitsschicht und einer Ölschicht.

Die oben schwimmende Flüssigkeit wurde abdekantiert, die Ölschicht wurde gründlich mit Aceton gemischt und 12 Stunden gekühlt. Die Ölschicht erstarnte zu 23,3 g eines festen Produktes.

Eine Suspension von 10 g dieses Stoffes in 100 ccm absolutem Äthanol wurde bis zum Sieden erhitzt und die milchige überstehende Flüssigkeit abdekantiert.

Die ungelöst gebliebene Substanz wurde dann mit 175 ccm einer heißen Mischung aus Alkohol und Wasser (100 ccm Äthanol, 75 ccm Wasser) extrahiert. Die Extraktion wurde mit 100 ccm wäßrigem Alkohol (50:50) bei Siedetemperatur wiederholt, beide Extrakte wurden vereinigt und mit Aceton bis zum Beginn einer Trübung versetzt. Nach einer Stunde wurde eine kleine Menge festes Material abfiltriert und das klare Filtrat mit einem gleichen Volumen Aceton vermischt. In der Lösung bildeten sich nadelförmige Kristalle, und nach erneutem, 12ständigem Kühlen wurden 5,5 g des kristallinen Produktes abfiltriert. Dieses Material wurde aus einer Mischung aus Alkohol und Wasser durch Zugabe von Aceton bis zur einsetzenden Trübung bei 30°C umkristallisiert. Natrium-D,L-serin-N-sulfonat wurde so durch Kühlen in Form weißer, nadelförmiger Kristalle erhalten, die unter Zersetzung zwischen 205,8 und 206,8°C schmolzen. Ausbeute: 2,63 g.

#### B. D,L-Serin-N-sulfonsäure

Auf gleiche Weise wie im Beispiel 1, Teil B, wurde die freie D,L-Serin-N-sulfonsäure hergestellt.

#### PATENTANSPRÜCHE:

1. Verfahren zur selektiven Sulfatierung von Aminoalkoholen in der Aminogruppe, dadurch gekennzeichnet, daß man die Aminoalkohole mit einem Pyridin-Schwefeltrioxyd-Komplex in wäßrig alkalischem Medium bei einem pH-Wert zwischen etwa 7 und 11,5 und einer Temperatur zwischen etwa 0 und 50°C umsetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ein freie Aminogruppen enthaltendes Polysaccharid selektiv sulfatiert.

#### In Betracht gezogene Druckschriften:

Deutsche Patentanmeldung H 12517 IVc/120;  
USA.-Patentschrift Nr. 2 689 244;  
Helvetica Chimica Acta, 35, S. 574 bis 588, insbesondere 576, 577, 585, 586 (1952).